

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-5022

⑬ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)1月11日

A 61 K 31/41

A D A

7330-4C

9/06

// C 07 D 293/06

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 皮膚病治療のための軟膏およびその製造方法

⑯ 特 願 昭62-120325

⑰ 出 願 昭62(1987)5月19日

優先権主張 ⑱ 1986年6月20日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3620674.1

㉑ 発 明 者 アクセル レーマー ドイツ連邦共和国、デー-5030 ヒュルトーグロイエル、
ハインリヒ-イミヒ-シュトラッセ 16

㉒ 発 明 者 ヨルク ハーガー ドイツ連邦共和国、デー-5000 ケルン 30、ヘルマン-
ヨゼフ-シュミット-シュトラッセ 48

㉓ 出 願 人 アー. ナターマン ウ ドイツ連邦共和国、デー-5000 ケルン30、ナターマンア
ント コンパニー ゲ レー 1
ゼルシャフト ミット
ベシユレンクテル
ハフツング

㉔ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

皮膚病治療のための軟膏およびその
製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 完成品軟膏の100重量部あたり0.1~10
重量%のエブセレンを含んでなる、局所適用のた
めの配合物。

2. 1~5重量%のエブセレンおよび95~99重
量%の軟膏基剤よりなる、特許請求の範囲第1項
記載の局所適用のための配合物。

3. 軟膏基剤が炭化水素、モノ-、ジ-または
トリグリセリド、脂肪アルコール、および必要な
ばポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル
を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
または第2項記載の局所適用のための配合物。

4. 軟膏基剤が、
10~15重量%のグリセリンモノステアレート、
10~20重量%のカプリル/カプリン酸トリグリ
セリド、

20~30重量%の白色ワセリン、

25~35重量%の液体パラフィン

を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
から第3項のいずれか1項に記載の局所適用のた
めの配合物。

5. 軟膏基剤が、

25~35重量%の液体パラフィン、

25~35重量%の白色ワセリン、

20~30重量%のセチルステアリルアルコール、
を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
から第3項のいずれか1項に記載の局所適用のた
めの配合物。

6. 軟膏基剤が、

10~15重量%の白色ワセリン、

15~25重量%のソフティサン(登録商標)601、

5~10重量%のミグリオール(登録商標)-

ゲルB、

35~45重量%のミグリオール(登録商標)829、
を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
から第3項のいずれか1項に記載の局所適用のた

めの配合物。

7. 軟膏基剤が、

10～15重量%のグリセリンモノステレート、
75～85重量%のカプリル／カプリン酸トリグリ
セリド、

3重量%のセテアレスー12、

を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
から第3項のいずれか1項に記載の局所適用のた
めの配合物。

8. 軟膏基剤が、

10～20重量%の白色ワセリン、
20～30重量%のソフティサン（登録商標）601、
10～15重量%のミグリオール（登録商標）-

ゲルB、

40～50重量%のミグリオール（登録商標）829、
を含むことを特徴とする、特許請求の範囲第1項
から第3項のいずれか1項に記載の局所適用のた
めの配合物。

9. 乾癬の治療のための、特許請求の範囲第1
項から第8項のいずれか1項に記載の配合物。

に関する。

乾癬は表皮の肥厚および非常に急速な皮膚の細胞増殖がおこることを特徴とする慢性皮膚病である。炎症の徴候としての紅斑が、容易にはおちる銀白色のうろこ状のものでおおわれる。この病気は、頭皮、ひじまたはひざのようなものに限られた部位および皮膚全体の両方でおこりうる一生の病気である。多くの患者において、我慢のできる状態であり、ほんの少しの不便があるだけである。しかし乾癬が生命を脅かす場合もある。ほとんどの場合この両極端の間にあり、乾癬は少なからぬ不便が生じ、社会生活が困難になる。

乾癬の治療は異常な変化が一時的に消えるようにするだけでは不十分であり、患者を新たな発生より防ぐことはできない。現行の治療は、治癒力がなく、癌の治療に用いられるコルチコステロイドのようなホルモンまたは製剤、例えばメトトレキサートで細胞増殖の増加を調節するものである。ジスラノール、エトレチネートおよびメトキサレンも用いられてきた。しかし、これらの化合物が

10. エブセレンを5 μ m未満の粒度に粉碎し、軟膏ミル中で1:1～1:5の重量比で溶解、混合および冷却攪拌した軟膏基剤とパッチで焼り、均質な物質を調製し、その際軟膏基剤の主成分と混合することを特徴とする、完成品軟膏の100重量部あたり0.1～10重量%のエブセレンを含んでなる局所適用のための配合物を製造する方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は軟膏の基剤におけるエブセレンの局所的な適用のための配合物、その製造方法、および炎症並びにアレルギー皮膚病、特に乾癬の治療における使用に関する。

エブセレンは2-フェニル-1,2-ベンジソセレナゾール-3(2H)-オンという名のベンジソセレナゾール誘導体であり、ドイツ特許第3027073号より知られている。この特許明細書はリュウマチ病の治療におけるエブセレンの使用も開示している。

本発明は、表皮機能の病気、例えば乾癬を特徴とする皮膚の状態の治療のためのエブセレン軟膏

とても不愉快な副作用を、特に腎臓および肝臓に示す場合があった。だから良好な活性を有し、副作用が少なく、できるだけ治癒力のある新しい製剤が必要である。

今や驚くべきことに、例えば乾癬、湿疹（慢性湿疹）、皮膚炎（接触皮膚炎および神経皮膚炎）および関連した病気のような炎症性およびアレルギー性皮膚病の治療において有効な配合物としてエブセレン軟膏を用いてよいことが発見された。

エブセレン（2-フェニル-1,2-ベンジソセレナゾール-3(2H)-オン）は、リュウマチ病の治療に用いられる周知の化合物である（ドイツ特許第302703号）。それは2-メチルセレン-N-フェニルベンズアミドを五塩化磷と反応させ、その後加水分解するという、周知の方法（ウェバー、レンソン(R.Weber, M.Renson)、Bulletin de la Soc. Chim. de France 1976年、(7/8)、1124～1126頁）で製造される。

本発明は、0.1～10重量%のエブセレンを活性物質内容物として有する局所的な適用のための、

エブセレンの配合物に関する。1～5%のエブセレンを活性物質内容物として有する配合物が特に好ましい。種々の組成物が軟膏の基剤として可能であり、例えば液体パラフィンのような炭化水素の混合物、粘稠パラフィン油、グリセリンモノステレートのようなモノ、ジまたはトリグリセリドを有する白色ワセリン、カプリル-カプリン酸ジおよびトリグリセリド、セチルステアリルアルコールのような脂肪アルコール、可能ならばポリオキシエチレンセチルステアリルエーテルのようなポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテルを加えたものである。

以下の組成物が特に好ましい。

- a) 10～15重量%のグリセリンモノステレート
10～20重量%のカプリル-カプリン酸トリグリセリド
20～30重量%の白色ワセリン
25～35重量%の液体パラフィン
- b) 25～35重量%の粘稠パラフィン油
25～35重量%の白色ワセリン

セテアレス12は $n=12$ のポリオキシエチレン-セチルステアリルエーテルである。

- e) 10～20重量%の白色ワセリン
20～30重量%のソフティサン® 601
10～15重量%のミグリオール® -ゲルB
40～50重量%のミグリオール® 829

本発明は、局所投与のための配合物の製造方法に関する。この方法において、エブセレンを5 μ m未満の粒度に粉碎し、軟膏ミル中で1:1～1:5の活性物質/軟膏基剤の重量比で、溶解および冷却攪拌した軟膏基剤とパッチで練り、均質物質を調製し、この際、軟膏基剤の主成分と混合する。このように製造されたエブセレン軟膏を炎症性およびアレルギー性皮膚病の治療のため局所的に投与する。

局所薬の形のエブセレン濃度は、0.1～10重量%が有利であり、1～5重量%が好ましい。

本発明に係る配合物の製造を、以下の例によって詳細に説明する。

例1.

20～30重量%のセチルステアリルアルコール

- c) 10～15重量%の白色ワセリン、
15～25重量%のソフティサン® (Softisan®)
601

5～10重量%のミグリオール® (Miglyol®)
ゲルB

35～45重量%のミグリオール 829

ソフティサン® 601 は、皮膚適合性非イオン性乳化剤、例えば水素化ココナッツオイルを有する天然脂肪酸のトリおよび一部グリセリンの混合物の商標名である。ミグリオール® -ゲルBは、改質モンモリロン石で増粘したミグリオール 812-中性油の商標名である。ミグリオール 812-中性油はカプリル/カプリン酸トリグリセリドである。

- d) 10～15重量%のグリセリンモノステアレート
75～85重量%のカプリルおよびカプリン酸トリグリセリド

3重量%のセテアレス (Ceteareth)-12

通常の方法

活性物質、エブセレンを5 μ m未満の粒度に粉碎し、溶解、混合および冷却攪拌した軟膏基剤とパッチで、軟膏ミルを用いて、活性物質/軟膏基剤の重量比が1:1～1:5になるように練り、均質物質を調製する。残っている軟膏基剤を、一様に加工されるこの均質活性物質混合物に加える。この得られた懸濁軟膏を、従来の充填装置によりチューブにつめる。

エブセレン	1%
グリセリンモノステアレート	15%
カプリル/カプリン酸トリグリセリド	20%
白色ワセリン	30%
液体パラフィン	34%

外 観 : 白色、塗布性

pH値 : 5.5

粘度 (mPas) : 90,000

例2.

例1と同じ方法

エブセレン	1%
-------	----

粘稠パラフィン油 35%
 白色ワセリン 34%
 セチルステアリルアルコール 30%
 外 観 : 白色、塗布性
 pH 値 : 6.0
 粘度(mPas) : 20,000

例 3

例 1 と同じ方法
 エブセレン 5%
 白色ワセリン 15%
 ソフティサン[®] 611 25%
 ミグリオール[®] -ゲル B 10%
 ミグリオール[®] 829 45%
 外 観 : 白色、塗布性
 pH 値 : 5.6
 粘度(mPas) : 12,000

例 4

例 1 と同じ方法
 エブセレン 5%
 グリセリンモノステレート 15%

ミグリオール 829 46%
 外 観 : 白色、塗布性
 pH 値 : 5.6
 粘度(mPas) : 41,000

カプリルノカプリン酸トリグリセリド 77%
 セテアレス-12 3%
 外 観 : 白色、塗布性
 pH 値 : 5.8
 粘度(mPas) : 20,000

例 5

例 1 と同じ方法

エブセレン 1%
 グリセリンモノステレート 15.7%
 カプリルノカプリン酸トリグリセリド 80.3%
 セテアレス-12 3%
 外 観 : 白色、塗布性
 pH 値 : 5.6
 粘度(mPas) : 12,000

例 6

例 1 と同じ方法

エブセレン 1%
 白色ワセリン 16%
 ソフティサン[®] 601 26%
 ミグリオール[®] -ゲル B 11%

特 許 出 願 人

アー・ナターマン ウント
 コンパニー ゲゼルシャフト
 ミット ベシュレンクテル
 ハフツング

特 許 出 願 代 理 人

弁理士 青 木 朗
 弁理士 西 館 和 之
 弁理士 石 田 敬
 弁理士 山 口 昭 之
 弁理士 西 山 雅 也